

**BIP**

**Occitanie**



**Bulletin d'Informations de Pharmacologie Clinique de la région Occitanie**

**BIP Occitanie 2021 28(4): 80 - 106**

## SOMMAIRE

**Décembre 2021**

### ⇒ Editorial

- \* Quelques réflexions pharmacologiques au bout de 2 ans de Covid-19

### ⇒ L'ordonnance de Bip Occitanie

#### ⇒ La citation du mois

#### ⇒ Histoire de la Pharmacologie

- \* Le saviez vous? L'insuline est centenaire!

### ⇒ Pharmacologie Clinique

- \* Faut-il parler de « Synthèse méthodique » ou de « Revue systématique »?

### ⇒ Pharmacovigilance et PharmacoEpidémiologie

- \* Antipsychotiques de deuxième génération, crises oculogyrées et correcteurs anticholinergiques
- \* Facteur Favorisant, Facteur Confondant ou Facteur Excusant : de la relation entre la prise d'un médicament (ou d'un métabolite) et la survenue d'un événement/effet indésirable
- \* Connaissez vous les effets indésirables psychiatriques des anti-TNF alpha?
- \* Effets systémiques des collyres bêta-bloquants : y penser et rappeler les modalités d'administration
- \* Anticholinergiques oraux et inhalés chez la personne âgée: évaluer la charge anticholinergique pour contrôler le risque d'effets indésirables
- \* L'hiver est là... Avant de laver le nez d'un nourrisson, bien lire l'étiquette de la dosette!
- \* Les effets indésirables immuno-induits retardés d'une immunothérapie : à connaître et ne pas négliger!
- \* Métronidazole et effets indésirables psychiatriques

### ⇒ Médicament et Covid – 19

- \* Corrections du texte « Hypertension Artérielle et Vaccins Covid-19 »
- \* Le point sur les médicaments de la Covid-19
- \* Notifications et demandes de renseignements au sujet des vaccins contre la Covid-19 adressées par les médecins généralistes
- \* Fluvoxamine dans la Covid-19 : vraiment?
- \* Que sait on réellement sur l'antiviral, molnupiravir à ce jour?
- \* Effets indésirables graves associés à l'utilisation de l'ivermectine dans la Covid-19 signalés dans VigiBase
- \* Questionnements sur les effets « mutagènes » du molnupiravir
- \* Infarctus du myocarde, AVC et embolie pulmonaire après le vaccin Covid-19 à ARNm tozinameran Comirnaty® chez les 75 ans ou plus
- \* Myocardite et vaccin Covid à ARNm

### ⇒ Addictovigilance

- \* Amnésie et autres effets psychoactifs communs à l'alcool et au GHB : un point d'actualité
- \* Mésusage de la trimébutine injectable et risque cardiaque
- \* Médicaments opioïdes sur ordonnance pour douleur non cancéreuse et utilisation de drogues injectables : attention!
- \* Sclérose combinée de la moelle : penser au rôle potentiel du protoxyde d'azote

### ⇒ Médicaments & Reproduction

- \* Coup d'œil sur l'administration de collyres pendant la grossesse
- \* Gestion médicamenteuse de la douleur dans l'interruption volontaire de grossesse

### ⇒ Pharmacologie sociale

- \* Croyance et hésitation vaccinale
- \* « Dieu » est-il mort à cause d'interactions médicamenteuses?

### ⇒ Brèves de l'ANSM

#### ⇒ ASMR des Nouveaux Médicaments

#### ⇒ Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

#### ⇒ Fiche de Déclaration d'un effet indésirable Médicamenteux



### Déclaration des Effets Indésirables Médicamenteux



Le médecin, le chirurgien-dentiste, la sage-femme ou le pharmacien ayant constaté un effet indésirable doit faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance. Les autres professionnels de santé, les patients et les associations agréées de patients peuvent également déclarer (Article R5121-161 du CSP).

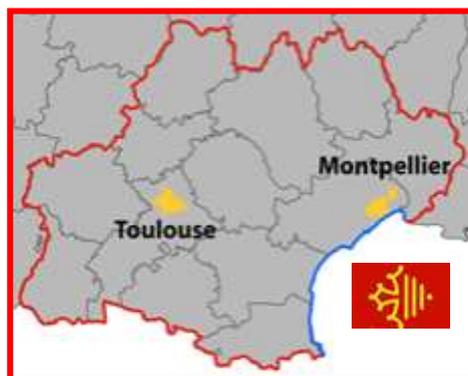


Service de Pharmacologie Médicale  
Faculté de Médecine, CHU de Toulouse  
37, allées Jules-Guesde  
31000 Toulouse, France

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de PharmacoEpidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**  
Tel : 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)  
Fax : 05 61 25 51 16  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr)  
Déclaration en ligne : <http://www.bip31.fr/declarationenligne.php>
- **Centre d'Evaluation et d'Informations sur la PharmacoDépendance et d'AddictoVigilance (CEIP-A)**  
Tel : 05 62 26 06 90 / Fax : 05 61 14 59 28  
E-mail: [ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr)
- **Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des conduites dopantes d'Occitanie (Centre Pierre-Dumas)**  
Tel : 05 61 52 69 15 / Fax : 05 61 77 79 84  
E-mail : [dopage@chu-toulouse.fr](mailto:dopage@chu-toulouse.fr)
- **Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (EFEMERIS)**  
Site : [www.efemeris.fr](http://www.efemeris.fr) / E-mail : [medrepro@chu-toulouse.fr](mailto:medrepro@chu-toulouse.fr)
- **Site Internet : [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)**



Toulouse



Montpellier



Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie  
CHU de Montpellier, Faculté de Médecine,  
Hôpital Lapeyronie, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud  
34295 Montpellier, France

- **Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament (CRPV)**  
Tel : 04 67 33 67 57  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacovigilance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/crpv/>  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- **Centre d'Addictovigilance**  
Tel : 04 67 33 67 49  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail : [pharmacodependance@chu-montpellier.fr](mailto:pharmacodependance@chu-montpellier.fr)  
Site internet : [www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/](http://www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/)  
Déclaration en ligne : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
- **Laboratoire de Toxicologie et de Suivi Thérapeutique Pharmacologique**  
Tel : 04 67 33 62 61  
Fax : 04 67 33 67 51  
E-mail: [toxico@chu-montpellier.fr](mailto:toxico@chu-montpellier.fr)





## Quelques réflexions pharmacologiques au bout de 2 ans de Covid-19

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

Voici désormais malheureusement presque 2 ans que la planète endure cette terrible maladie virale... Bien évidemment, tout naturellement, comme toujours, le premier espoir a été celui de tout homme souffrant : le recours au médicament curateur et salvateur. C'est ainsi, que dès le début de l'année 2020, les laboratoires de recherche et que les firmes pharmaceutiques ont fouillé dans leurs tiroirs ou au sein des médicaments commercialisés pour rechercher des produits actifs contre le Sars Cov2. BIP Occitanie a déjà parlé de cette stratégie de repositionnement, dont les résultats sont rappelés dans un article général de ce numéro de BIP Occitanie sur nos connaissances des médicaments de la Covid-19.

Au-delà de l'individualisation de tel ou tel médicament, nous voulons proposer aux lecteurs de BIP Occitanie, en tant que spécialistes de l'évaluation raisonnée et rationnelle des médicaments, trois grandes réflexions pharmacologiques.

1. La première concerne le développement de nouveaux médicaments contre ce virus. Ces réflexions doivent aussi être généralisées à tous les médicaments nouveaux. Contrairement à la logique intuitive, ce n'est pas parce qu'un médicament est actif *in vitro* sur une enzyme, sur une cible, dans une boîte de petri ou autres modèles moléculaires ou viraux que celui-ci sera efficace, actif, en clinique, chez l'homme entier malade. Il convient en effet, à côté de la seule pharmacodynamie, de prendre en compte la pharmacocinétique, et notamment la concentration active et l'accessibilité du médicament sur la cible, le virus Sars Cov2 dans le cas de la Covid-19. Ainsi, malheureusement, plusieurs médicaments proposés dès le début de l'année 2020 ne pouvaient être actifs qu'à de trop fortes doses, impossibles à atteindre chez l'homme. Une **expertise pharmacologique**, avec sa double valence, pharmacodynamie et pharmacocinétique, s'avère donc indispensable avant d'envisager toute application à l'homme.

2. Le second commentaire découle du premier. Nous pensons en effet qu'en l'absence de cette double validation, tout **essai clinique** est non seulement prématuré mais également non éthique et dangereux, car faisant courir un risque d'inefficacité ou d'effets indésirables à des patients souffrants d'une maladie potentiellement mortelle, la Covid-19.

3. Le troisième point concerne justement les **effets indésirables** de ces médicaments repositionnés. On a souvent entendu dire, en effet, que, puisqu'il s'agissait de médicaments anciens et bien connus dont on maîtrisait bien les effets indésirables, les patients souffrants de la Covid-19 ne courraient aucun risque avec ce médicament repositionné. Raisonner ainsi conduit à oublier une règle de base en pharmacologie clinique et en pharmacovigilance : les effets indésirables dépendent d'abord du terrain sous-jacent. Tel médicament ne déterminant pas, par exemple, des troubles du rythme cardiaque dans son indication princeps, pourra s'avérer arythmogène dans une autre maladie. Cet exemple, malheureusement vérifié au cours de cette pandémie, illustre à merveille l'aphorisme du Docteur Winifred Castle qu'aime à répéter notre excellent collègue pharmacologue bordelais et ami, le Professeur Bernard Bégaud:

**"Medicines are basically safe, sadly doctors as well as patients can be dangerous"**

**"Les médicaments sont fondamentalement sûrs, malheureusement les médecins ainsi que les patients peuvent être dangereux"**



# L'Ordonnance de BIP Occitanie



## Les ordonnances de BIP Occitanie...en DCI comme il se doit!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

### A. Commentaires de l'ordonnance du précédent numéro de BIP Occitanie

Madame M. 54 ans est suivie depuis 4 ans pour une maladie de Parkinson bien contrôlée sans fluctuations motrices invalidantes sous levodopa + benzeraside 250 3 fois par jour. Son neurologue a ajouté au fil des années de la paroxétine pour un état dépressif mineur et du bromazépam pour une anxiété latente et parfois invalidante (posologies usuelles). A l'occasion de la découverte de pressions sanguines artérielles élevées à plusieurs consultations, vous avez diagnostiqué une HTA et placé la patiente sous nicardipine et métoprolol (posologies usuelles). Un mois plus tard, lors de la consultation de contrôle qui montre une pression sanguine artérielle normale, la patiente indique qu'elle dort désormais très mal avec de nombreux cauchemars inquiétants. Elle a essayé de prendre des « somnifères » mais rien n'y fait.

Quel est votre hypothèse diagnostique ? Que faites-vous ? Justifier.

**REPONSE de BIP OCCITANIE :** Je pratique les 3 temps de « la prescription pharmacologique juste ».

#### 1-Réflexe Pharmacodynamique (ou analyse pharmacodynamique de l'ordonnance)

- **Levodopa + benzeraside:** la levodopa est un acide aminé, précurseur de la dopamine. La levodopa sera transformée en dopamine au niveau central palliant ainsi le déficit dopaminergique, caractéristique de la maladie de Parkinson. Le benzeraside est un inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique, enzyme assurant la transformation de levodopa en dopamine. Le benzeraside n'agit qu'à la périphérie, limitant les effets indésirables périphériques de type dopaminergiques (nausées, vomissements, hypotension artérielle) sans entraver la formation de dopamine au niveau du système nerveux central.
- **Paroxétine :** inhibiteur de la recapture de la sérotonine (non sélectif bien sûr), indiqué comme antidépresseur
- **Bromazépam :** benzodiazépine à demi-vie longue (20 heures environ) et donc utilisée comme anxiolytique.
- **Nicardipine :** inhibiteur des canaux calciques de type dihydropyridine, c'est-à-dire à tropisme vasculaire, à action vasodilatatrice.
- **Métoprolol :** antagoniste bêta-adrénergique.

#### 2-Réflexe Iatrogène, ou suspicion a priori d'une cause médicamenteuse devant toute pathologie. « Et si c'était le médicament ? »

Il s'agit d'une patiente parkinsonienne présentant des troubles du sommeil, pathologie fréquente dans cette

maladie neurodégénérative.

Comme toujours, puisqu'il s'agit de troubles apparus récemment, il faut suspecter le(s) médicament(s) (réflexe iatrogène d'abord), et d'abord, les médicaments les plus récemment introduits. L'anticalcique nicardipine, pénétrant peu au niveau du système nerveux central, il conviendra de suspecter le bêta-bloquant, métoprolol. Il s'agit en effet d'un bêta-bloquant liposoluble, c'est-à-dire capable de franchir la barrière hémato-encéphalique pour donner ce type d'effet indésirable hémato-encéphalique pour donner ce type d'effet indésirable « attendu », c'est-à-dire listé dans le RCP. Un travail récent du CRPV de Toulouse a montré, dans une vaste étude de pharmacovigilance, que les cauchemars sont plus fréquemment rapportés pour le pindolol et le métoprolol, et pour les antagonistes bêta liposolubles et à haute affinité pour les récepteurs 5-HT1A (*J Psychopharmacol* 2021 Jul 28;2698811211034810. doi: 10.1177/02698811211034810).

#### 3-Réflexe de Pharmacovigilance

Avec l'absolue nécessité (obligation non seulement légale mais indispensable dans l'intérêt des patients et des futures prescriptions) de déclarer à votre CRPV (et non pas évidemment à la firme fabricante qui ne peut être juge et partie) les effets indésirables médicamenteux.

Je déclare en utilisant le portail de déclaration des événements sanitaires indésirables du Ministère de la Santé [www.signalement.social-sante.gouv.fr](http://www.signalement.social-sante.gouv.fr) (ou le téléphone ou le courrier postal de votre CRPV en Occitanie : voir coordonnées en page 1 de ce BIP Occitanie).

### B. La nouvelle ordonnance de BIP Occitanie

Madame M. 90 ans présente depuis de nombreuses années une impériosité urinaire avec pollakiurie associée à des infections urinaires à répétition traitées par diverses fluoroquinolones ou antibiotiques au fil du temps. Pour ses troubles de la miction, vous avez essayé les atropiniques type oxybutinine ou flavoxate. Ces médicaments ont malheureusement, comme attendu, aggravé ses troubles de la mémoire déjà fort invalidants. De même, les plantes n'ont pas été efficaces. Vous lui avez prescrit aussi la rééducation périnéosphinctérienne associée à une estrogénothérapie locale sans plus de succès. Vous lui proposez à la consultation de ce jour, une prescription de mirabégron, 50mg une fois par jour, dont vous avez entendu parler comme « médicament de l'impériosité urinaire ». Un mois plus tard, lors de la consultation de contrôle, elle vous signale qu'elle ressent plusieurs fois par jour une impression de palpitations avec son « cœur qui s'emballé ». Elle s'inquiète.

Quel est votre diagnostic ? Que faites-vous ? Justifier.

**Réponse dans le prochain Bip Occitanie**

# La citation du mois

« Etre dans le vent, c'est un peu avoir un destin de feuille morte! »

Président Jacques Chirac



## Histoire de la Pharmacologie

### Le saviez-vous? L'insuline est centenaire!

Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse

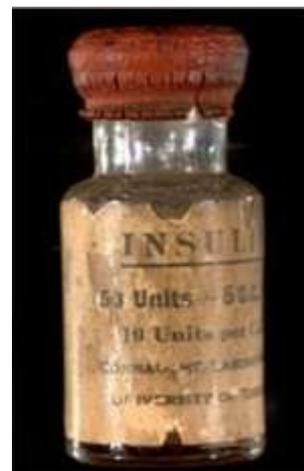
La pandémie a occulté l'anniversaire de cette très grande découverte pharmacologique: un médicament comme les aime BIP Occitanie avec une vraie efficacité ("effectiveness") sur la morbidité et aussi la mortalité.

L'histoire de cette découverte est connue. Alors que tous les grands laboratoires de physiologie du monde entier travaillaient sur ce sujet (Minkowski et Von Mering dans un Strasbourg alors allemand, les Physiologistes Emmanuel Hédon à la Faculté de Médecine de Montpellier et Paulescu à Bucarest, d'autres encore...), ce sont deux jeunes étudiants en médecine de Toronto, Banting et Best, qui réussirent durant l'été 1921, malgré leur inexpérience totale, à isoler, l'hormone des îlots, l'« isletine », déjà baptisée « insuline » avant même sa découverte par le physiologiste belge Jean de Mayer. Les premiers essais *en clinique* (à cette époque on ne parlait pas d'essais cliniques) se déroulèrent en Janvier 1922 sur un jeune diabétique de 13 ans, Leonard Thompson, qui survécut grâce ces extraits de pancréas animal jusqu'à l'âge de 27 ans (malgré de très nombreux effets indésirables allergiques ainsi que des abcès multiples).

Les anecdotes sur cette découverte sont nombreuses. La plus savoureuse reste sans doute le fait que le patron du laboratoire de Physiologie qui accueillit pendant l'été 1921 les jeunes Banting et Best, le Professeur Mac Leod, partit en vacances tout l'été dans son Ecosse natale ! Ceci ne l'empêcha cependant pas de recevoir avec Banting le prix Nobel de médecine 1923. Le jury suédois avait « oublié » Best ainsi que le biochimiste Collip qui avait aidé à l'obtention de produit purifié de ce qu'on appelait en ce début de 1922, le « serum de Mac Leod » : un comble ! (*Thérapie* 2021, 76, 517).



F Banting - Prix Nobel de médecine 1923 pour la découverte de l'insuline



# Pharmacologie Clinique

## Faut-il parler de « Synthèse méthodique » ou de « Revue systématique » ?

**Professeur Pierre Biron**

**Professeur Honoraire de Pharmacologie Médicale (Faculté de Médecine) - Montréal**

A la suite du dernier numéro de *Bip Occitanie*, nous avons reçu le commentaire suivant de notre excellent collègue pharmacologue, Le Professeur Pierre Biron, qui propose d'utiliser le terme « Synthèse méthodique » au lieu de « Revue systématique (sytémique) » pour traduire en Français « Systematic review ». Nous publions volontiers ce texte de grande justesse et qualité.

*Systematic review* : qualitative / structured / expert review (of literature)/synthèse méthodique = recherche exhaustive, par des experts, de toutes les études réalisées sur un sujet, et leur interprétation selon des critères [prédéfinis<sup>\[1\]</sup>](#), incluant les articles non publiés mais soumis dans une demande d'AMM, les essais non publiés découverts par ordre d'un tribunal lors de litiges contre un promoteur (recours pénal ou collectif) et les analyses faites par des experts critiques et publiées dans divers médias imprimés et numériques.

NB:

a) *revue / révision systématique* est un anglicisme ; *sytémique* ne convient pas non plus; emprunts sémantiques.

b) l'équivalent *étude méthodique* manque de spécificité.

c) le terme *documentation* inclut plus que les articles publiés (*littérature*) car de nombreux essais ne sont pas publiés.

d) *synthèse chiffrée* est ambigu mais désigne souvent une synthèse méthodique sans toutes les statistiques spécifiques à une méta-analyse.

Au cours d'une synthèse méthodique, il faut :

a) rechercher dans les bases de données bibliographiques les publications répondant à une question clinique précise,

b) en évaluer soi-même la qualité méthodologique à l'aide de grilles standardisées, et

c) en synthétiser les résultats.

Une synthèse méthodique est supérieure à la synthèse *narrative* mais inférieure à la *méta-analyse*, qui est une *synthèse statistique*, quantitative, chiffrée, combinant plusieurs essais sélectionnés selon des critères explicites à l'aide de méthodes statistiques spécifiques aux méta-analyses. Dans les trois formes de synthèse, la qualité méthodologique et l'indépendance sont aussi impératives que dans les études citées et l'inclusion des essais de faible qualité pour cause d'intérêt particuliers ou d'incompétence, invalide toute synthèse.

<http://www.internistes.org/IMG/pdf/>

[Comment faire une bonne meta-analyse C Lafuente.pdf.](#)

(*Rev Prescrire* 2016 ; 36 : 634)

# PharmacoVigilance et PharmacoEpidémiologie

## Antipsychotiques de deuxième génération, crises oculogyres et correcteurs anticholinergiques

**Tanguy Taillefer de Laportalère (interne des Hôpitaux), Docteur Amandine Chaupin (pharmacienne, CH Marchand) - Toulouse**

Les crises oculogyres, de type plafonnement oculaire, sont des dyskinésies aiguës liées à l'activité anti dopaminergique des antipsychotiques. Ces effets sont plus fréquemment associés aux antipsychotiques de première génération que de deuxième génération (*J Clin Psychopharmacol.* 2015, 35, 715). Le risque d'apparition de cet effet est majoré lors d'associations d'antipsychotiques mais aussi lors d'augmentation posologique. La conduite à tenir face à ce type d'effet consiste, dans un premier temps, à diminuer la posologie des antipsychotiques impliqués. En effet, la posologie minimale efficace des psychotropes est à privilégier. La prise en charge de cet effet indésirable peut

ensuite passer par l'utilisation d'anticholinergiques (antimuscariniques) (tropatépine Lepticur®, trihexyphénidyle Parkinane®...). La réévaluation régulière (14 jours) de leur bénéfice à long terme est nécessaire compte tenu de leur profil de risque et du risque de mésusage (*HAS 2007*). Si l'effet persiste, un changement de médicament est envisageable. La clozapine faisant partie des antipsychotiques les moins pourvoyeurs de crises oculogyres, bien que la littérature rapporte tout de même quelques cas ! (*Indian J Psychol Med.* 2015, 37, 342)

## **Facteur Favorisant, Facteur Confondant ou Facteur Excusant : de la relation entre la prise d'un médicament (ou d'un métabolite) et la survenue d'un événement/effet indésirable**

**Docteur Dominique Hillaire-Buys - Montpellier**

Dans de nombreuses « histoires » de Pharmacovigilance, les deux premiers facteurs sont très souvent mis en avant ou en exergue de façon « utile » pour minimiser l'importance du risque. Une fois que la relation de « causalité » entre la prise de médicament et la survenue d'un événement/effet indésirable est évoquée, ces mêmes facteurs sont encore utilisés pour « expliciter » ou « excuser » le fait assez récurrent de ne pas « avoir » anticipé sur la survenue de cet événement/effet indésirable, en diminuant la population cible par exemple (ajout de contre-indication, précautions d'emploi, particularités pharmacocinétiques...). Depuis déjà un certain temps, il y a souvent une « confusion » entre un événement/effet indésirable et le « terrain » du patient inhérent à la(les) indication(s) de ce même médicament. Un facteur « de risque » (un terrain inflammatoire/une obésité et la survenue d'effets cardio-vasculaires, le sexe masculin/le diabète/le tabac et le cancer de la vessie) sert de facteur « excusant » le rôle du médicament et empêche la transformation d'un événement indésirable en effet indésirable. Il y a alors lieu dans un « second temps » de tenter de « calculer/mesurer un sur-risque » ce qui amène souvent à laisser plus longtemps un médicament sur le marché avec en même temps un bénéfice pas nécessairement réévalué pour les patients dans la vraie vie ni une réévaluation plus délimitée de la population cible.

Quand un « nouveau » médicament est mis sur le marché, il est pourtant « assez facile » à la suite des essais cliniques d'avoir connaissance d'un certain nombre d'événements/effets indésirables grâce aux plans de « gestion des risques » quand ceux-ci sont correctement connus et définis.

Ces difficultés et ces confusions peuvent être illustrées parfaitement par l'histoire du développement (retrait) de la gatifloxacine :

1. un choix de traitement pour les patients diabétiques ayant des infections,
2. des caractéristiques pharmacocinétiques particulières peu connues/évaluées (accumulation dans le pancréas)
3. des événements/effets indésirables banals à type d'hypoglycémies/hyperglycémies.

L'étape ultime de risque dans cette problématique a été de générer potentiellement des diabètes *de novo* par destruction des cellules Béta des îlots de Langerhans ou d'aggraver des diabètes préexistants. La prise en compte de ces divers facteurs « confusionnants » l'a été grâce à la vertu de l'étude de la chronologie très fine des événements/effets indésirables, les hyperglycémies arrivant plus tardivement que les hypoglycémies chez des patients « infectés » ce qui est paradoxal par rapport aux dysglycémies en situation

d'infection. Une connaissance très précise du risque d'accumulation et des effets toxiques de cette molécule à forte concentration dans les cellules bêta sécrétant l'insuline a explicité, au moins en partie, les mécanismes des événements/effets indésirables dysglycémiques. Dans les essais cliniques, les dysglycémies étaient le plus souvent « reliées » au terrain du patient (infection/diabète déséquilibré par l'infection) voire aux conditions nutritionnelles liées ou non à l'infection. La plupart des « événements » ne passaient pas le stade de la transformation en effet indésirable au cours des essais cliniques.

Il est largement temps de prendre en compte de façon plus exhaustive et subtile dès le départ tous ces éléments « confusionnants » et de développer une expertise critique dès les résultats des premiers essais afin de ne pas « retarder » les mesures de prévention du risque.

Pour rappel:

**Favorisant** : qui contribue à l'apparition au développement d'un événement/effet indésirable (d'une pathologie).

**Confondant** : qui confond, ne permet pas de distinguer.

**Excusant** : qui atténue, justifie un manquement ou une faute.



## Connaissez vous les effets indésirables psychiatriques des anti-TNF alpha ?

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Les Services de Médecine Interne et de Pharmacovigilance de Lille ont étudié les notifications d'effets indésirables psychiatriques dans le spectre des troubles bipolaires (manifestations maniaques) ou psychotiques survenus sous traitement par inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) dans la base de données française de pharmacovigilance. Les symptômes psychiatriques ont été divisés en 2 catégories : (i) diagnostic confirmé d'épisode maniaque ou de psychose aiguë et (ii) symptômes psychiatriques avec des caractéristiques psychotiques ou maniaques mais ne répondant pas aux critères suffisants pour le diagnostic de psychose ou de trouble maniaque.

Au total, 9 942 déclarations d'effets indésirables ont été enregistrées avec les anti-TNF- $\alpha$ , dont 243 déclarations d'effets indésirables psychiatriques. Parmi eux, les auteurs ont trouvé 41 rapports de troubles psychotiques ou

maniaques tels que définis ci-dessus : 9 épisodes maniaques caractérisés et 32 troubles psychiatriques avec des caractéristiques psychotiques ou maniaques. Les inhibiteurs du TNF- $\alpha$  étaient les seuls médicaments suspectés dans 23 rapports (56 %). Le délai entre le début du médicament par inhibiteurs du TNF- $\alpha$  et l'apparition des symptômes variait de quelques heures à plusieurs années, avec un délai médian de 40 jours. Les symptômes psychiatriques se sont améliorés chez 22/23 patients chez lesquels l'inhibiteur du TNF- $\alpha$  a été arrêté (*Thérapie* 2021, 76, 449).

Alors que les troubles dépressifs sont des effets indésirables bien connus des inhibiteurs du TNF- $\alpha$ , les auteurs ont rapporté des troubles maniaques ou psychotiques.

**A connaître et à déclarer à votre CRPV.**

## Effets systémiques des collyres bêta-bloquants : y penser et rappeler les modalités d'administration

Docteur Pascale Palassin - Montpellier

Les collyres bêta-bloquants constituent l'un des traitements locaux de première intention, avec les analogues des prostaglandines, du glaucome chronique à angle ouvert (GAO), neuropathie optique qui concerne 1 à 2% de la population française de plus de 40 ans.

Les bêta-bloquants disponibles sur le marché dans l'indication du GAO sont au nombre de 4 : bétaxolol (le plus cardiosélectif), cartéolol (avec activité sympathomimétique intrinsèque), lévobunolol et timolol. Ils présentent des contre-indications communes en lien avec leur mécanisme d'action (blocage des récepteurs bêta-adrénergiques) et à leur passage systémique faible mais possible, à savoir l'asthme, la BPCO, l'insuffisance cardiaque, la bradycardie ou le bloc auriculo-ventriculaire et les phénomènes de Raynaud.

Certaines modalités d'administration doivent être respectées, comme l'obstruction du méat lacrymal (angle interne de l'œil avec l'index) pendant et une minute après l'instillation afin de réduire leur passage systémique et ainsi la survenue d'effets indésirables systémiques tels que l'hypoglycémie, les insomnies, les cauchemars, la bradycardie ou les bronchospasmes. Le lien entre ces effets systémiques potentiels et la voie ophtalmique n'est pas toujours évident, y compris pour les professionnels de santé et conduit parfois à des errances diagnostiques.

Problématique toujours d'actualité, une publication récente a montré l'équivalence d'efficacité dans la réduction du passage systémique après administration du collyre bêta-bloquant entre l'exercice d'une pression oculaire sur œil fermé avec un mouchoir à usage unique enroulé sur lui-même et l'obstruction du méat lacrymal avec l'index (technique de référence) (*Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48:24).

Une bonne connaissance des effets indésirables systémiques des collyres bêta-bloquants apparaît essentielle pour informer les patients sur le lien potentiel entre ces médicaments et d'éventuels troubles rapportés, cardiovasculaires, changement d'humeur, de qualité de sommeil ou de la libido et permet de rappeler régulièrement les modalités d'administration pour la réduction de ces risques.



## Anticholinergiques oraux et inhalés chez la personne âgée : évaluer la charge anticholinergique pour contrôler le risque d'effets indésirables.

Docteur Christelle Philibert - Montpellier

Les effets anticholinergiques (blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques) représentent la majorité des syndromes d'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée. Ils se manifestent par des effets périphériques (bouche sèche et constipation), des effets centraux tels que syndrome confusionnel avec risque aigu de chute et des troubles cognitifs (trouble de l'attention, diminution de la mémoire de travail, altération de la vigilance). Tous ces effets indésirables peuvent conduire à une perte d'autonomie.

L'évaluation de l'impact des anticholinergiques chez le sujet âgé est donc fondamentale pour prévenir cette iatrogénie a fortiori si le patient présente des comorbidités en particulier cognitives.

L'utilisation de médicaments ayant une activité anticholinergique fait partie du traitement habituel de routine de maladies courantes telles que l'asthme, l'incontinence urinaire et divers troubles psychiatriques. Si les neuroleptiques sont les principaux pourvoyeurs d'effets indésirables, les anticholinergiques inhalés au long cours peuvent également avoir un impact sur le système nerveux central (SNC) en raison des modifications cérébrales liées à l'âge. Le SNC des patients âgés est très sensible aux effets anticholinergiques indésirables en raison de la diminution significative des neurones ou des récepteurs cholinergiques dans leur cerveau, de la réduction du métabolisme hépatique et de l'excrétion rénale des médicaments et de l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) par des atteintes micro-vasculaires. Le diabète et l'hypertension artérielle sont également des facteurs favorisant de fuite à travers la BHE entraînant une concentration médicamenteuse accrue au niveau cérébral.

La vigilance dans la population gériatrique devra donc intégrer une bonne évaluation de la charge anticholinergique. Par exemple, l'échelle de Rudolph et al : **Anticholinergic Risk Scale (ARS)** permet d'estimer le risque d'effet indésirable anticholinergique (*Arch Intern Med*, 2008, 68:508). Les médicaments évalués (49 au total) sont répartis en 3 catégories selon leur potentiel anticholinergique. Le score ARS est obtenu par la somme des scores de chaque médicament pris par le patient. Quand un score ARS est  $\geq 3$ , les auteurs rapportent que 70% des patients présentent au moins 2 effets indésirables de nature anticholinergique.

Si la prescription des anticholinergiques inhalés chez des patients âgés atteints de BPCO ou asthmatiques ne peut être remise en question, il convient néanmoins de rester prudent et d'envisager le risque anticholinergique devant tout trouble des fonctions cognitives ou d'un syndrome confusionnel.

Figure 1. Anticholinergic Risk Scale d'après Rudolph et al

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benztrapine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride-triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thionidazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

## L'hiver est là... Avant de laver le nez d'un nourrisson, bien lire l'étiquette de la dosette !

Docteur Virginie Bres - Montpellier

Si la pandémie de Covid-19 a favorisé une baisse considérable de la circulation des virus au cours de la saison hivernale 2020-2021 ; celle de 2021-2022 est marquée par un retour précoce des épidémies saisonnières. Au cabinet médical et à l'officine, les professionnels de santé vont à nouveau massivement conseiller le lavage de nez en population pédiatrique. Cette opération est indispensable dans la prise en charge de l'obstruction nasale chez le jeune enfant lors des infections respiratoires, y compris lors des bronchiolites. A condition de la réaliser avec du sérum physiologique...

Chaque année, des dizaines de signalements de confusion impliquant les unidoses ou « dosette », parviennent aux centres régionaux de pharmacovigilance. Ces erreurs médicamenteuses, qui concernent majoritairement les nourrissons et enfants, ont lieu principalement au domicile et sont réalisées par les parents ou par l'entourage. Souvent sans gravité, elles peuvent toutefois inquiéter lorsque le produit administré par erreur est un biocide (par exemple, la chlorhexidine) et sont dans tous les cas une source d'anxiété pour l'entourage de l'enfant. Des instillations oculaires ou nasales de chlorhexidine à la place de sérum physiologique ont pu entraîner des effets indésirables graves de type

convulsions, spasmes laryngés et conduire à des hospitalisations.

Comme recommandé par l'ANSM en 2014, les professionnels de santé ont un rôle clé dans la réduction de ce risque en rappelant systématiquement aux utilisateurs l'importance de lire attentivement les mentions inscrites sur l'étiquette des unidoses et de vérifier la voie d'administration du produit avant de l'utiliser.



## Les effets indésirables immuno-induits retardés d'une immunothérapie : à connaître et ne pas négliger !

Docteur Pascale Olivier-Abbal - Toulouse

Ces dernières années, l'immunothérapie (anti-PD-1/PD-L1 et/ou anti-CTLA4) a fortement amélioré la survie dans certains types de cancer (mélanome, cancer du poumon notamment). Comme déjà rappelé dans BIP, cette immunothérapie est connue « pour induire des effets indésirables de type auto-immun (immune-related Adverse Events ou irAE mimant des pathologies auto-immunes) » (BIP Occitanie 2020;27(2):30). Ces irAE sous anti-PD-1 (+/- associé à un anti-CTLA4) surviennent majoritairement dans les 4 premiers mois de traitement.

Pendant, ces irAE peuvent apparaître plus tardivement : une étude récente (Ann Oncol. 2021;32:917) avait pour objectif de décrire l'incidence, la nature et la prise en charge des **irAE retardés** chez les patients recevant une immunothérapie à base d'anti-PD-1. L'incidence des irAE retardés a été estimée comme étant la proportion de patients atteints de mélanome traités par une thérapie à base d'anti-PD-1 et ayant survécu > 1 an après le début de l'immunothérapie.

Au total, 118 patients, provenant de 20 centres, ont développé un total de 140 irAE retardés (20 après l'association initiale avec anti-CTLA4), avec une incidence estimée à 5,3%. Le délai médian de survenue de l'irAE retardé était de 16 mois (intervalle de 12 à 53 mois). Quarante-sept patients (74%) étaient sous anti-PD-1 au moment de l'apparition de l'irAE, 15 patients (12%) étaient à < 3 mois de la dernière dose et 16 patients (14%) étaient à > 3 mois de la dernière dose d'anti-PD-1. Les irAE retardés les plus fréquents

étaient des colites, éruptions cutanées et pneumonites. 55 de tous les irAE (39%) étaient d'une sévérité  $\geq$  grade 3. Des corticostéroïdes ont été nécessaires chez 80 patients (68%), ainsi qu'un immunosuppresseur en supplément chez 27 patients (23%). Il y a eu 2 décès liés aux irAE : une encéphalite apparue 18 mois après le début d'un traitement par pembrolizumab (alors que le patient était encore en cours de traitement et en réponse complète) et un irAE « multi organes », apparu 11 mois après l'arrêt du nivolumab. Des irAE précoces (< 12 mois) sont également survenus chez 69 patients (58%), affectant un organe différent de l'irAE tardif chez 59 patients (86%). L'irAE s'était résolu chez 59 patients (57%) et était toujours présent lors du dernier suivi chez 44 patients (43%), avec un suivi médian de 21 mois depuis l'apparition de l'irAE retardé.

Malgré la limite du petit nombre de patients et la population restreinte (uniquement patients atteints d'un mélanome), cette étude rétrospective montre que, même, si cela est moins fréquent qu'en début de traitement, il existe des irAE retardés sous immunothérapie, pouvant même survenir à distance de son arrêt. Les irAE retardés sont souvent différents des irAE précoces, peuvent être sévères, difficiles à prendre en charge et peuvent conduire au décès. Cette notion d'irAEs retardés doit être connue afin de mieux les identifier et ainsi rapidement adapter la prise en charge du patient.

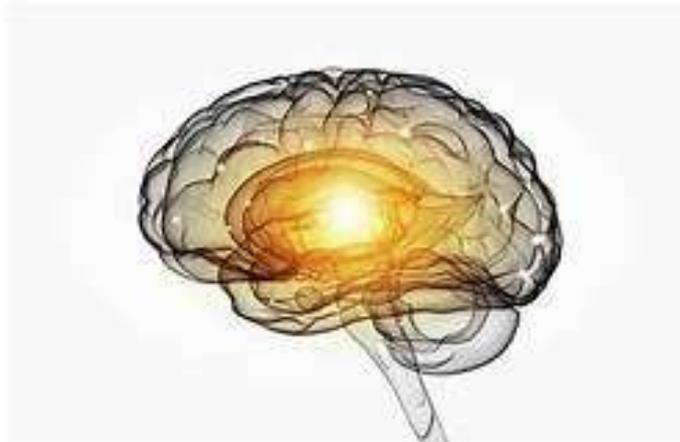
## Métronidazole et effets indésirables psychiatriques

Camille Estournet, Virginie Bres - Montpellier

Nous avons récemment été contactés par un homme de 54 ans sans antécédents notables, non consommateur d'alcool, rapportant la survenue soudaine de troubles psychiatriques associant agitation, confusion et logorrhée, le soir suivant sa première prise de métronidazole pour traitement curatif d'une infection digestive. Si les effets indésirables psychiatriques des antibiotiques couramment prescrits tels que la clarithromycine, l'ofloxacine et les quinolones sont bien connus, ceux rapportés avec le métronidazole le sont moins et sont peu déclarés.

Le métronidazole passe la barrière hémato-encéphalique et est connu pour être à l'origine d'effets indésirables sur le système nerveux central tels que paresthésie, symptômes cérébelleux ou encéphalopathies. Les manies et psychoses sont également rapportées et seraient expliquées par une inhibition réversible des monoamines oxydases (*Inflamm Res*, 2001, 50 Suppl2:136). L'accumulation de dopamine dans le système nerveux central pourrait entraîner l'apparition de symptômes dits positifs retrouvés dans la schizophrénie (délires, hallucinations...) liés à l'hyperactivation de la voie dopaminergique mésolimbique. Si ces effets psychiatriques figurent dans le résumé des caractéristiques du produit, le nombre de cas déclarés et d'observations dans la littérature demeure relativement faible. Ces signalements nous indiquent toutefois que les troubles apparaissent généralement au cours la première semaine de traitement et que leur évolution est rapidement favorable à l'arrêt du médicament. Les facteurs contribuant à la survenue des symptômes comprennent l'utilisation simultanée de disulfirame, la consommation d'alcool et des niveaux supratherapeutiques de métronidazole.

L'étiologie médicamenteuse devrait être évoquée en cas d'apparition brutale de symptômes psychiatriques chez les patients traités par métronidazole. Une surveillance particulière doit être apportée aux personnes présentant des antécédents de troubles psychiatriques et tout particulièrement en début de traitement.



## Médicament et Covid – 19

### Corrections du texte « Hypertension Artérielle et Vaccins Covid-19 »

*Une erreur s'est glissée dans ce texte publié dans le précédent Bip Occitanie. Nous remercions le Dr Claire De Canecau de du CRPV de Toulouse pour sa « pharmaco-vigilance » et nous prions les lecteurs de Bip Occitanie de bien vouloir nous excuser.*

A propos du risque de notification d'HTA, il fallait lire que celui-ci est plus élevé avec le vaccin Pfizer (tozinameran Comirnaty®) qu'avec le vaccin Oxford, Astra Zeneca (ChAdOx1-S Vaxzevria®), dans la population générale mais aussi dans les différents groupes d'âge.

Il est également possible de rajouter qu'en population générale, ce risque (de notifications) est également plus élevé avec le vaccin Pfizer (tozinameran Comirnaty®) qu'avec le second vaccin à ARNm Moderna (mRNA-1273) désormais dénommé elasomeran Spikevax®, le suffixe *-meran* désignant désormais les vaccins à ARNm.

## Le point sur les Médicaments de la Covid-19

Professeur Jean-Louis Montastruc – Toulouse

Un excellent texte de nos collègues du Service de Médecine Interne de Nyon en Suisse alémanique (*Rev Med Suisse 2021, 17, 1749*) donne l'occasion de refaire, avec eux, le point sur les médicaments dans la maladie due au Sars-Cov2. Les auteurs distinguent 3 grands groupes de médicaments.

### 1-Médicaments sans efficacité démontrée

Il s'agit d'abord de *l'azithromycine*, suspectée en raison de son effet inhibiteur des cytokines pro inflammatoires mais sans effet dans l'étude RECOVERY. BIP Occitanie a précédemment parlé de repositionnement de vieux médicaments : dans la Covid, *lopinavir*, *interféron beta* ou *hydroxychloroquine* : ces trois médicaments ne se sont pas distingués du placebo en terme d'efficacité dans les essais cliniques (les essais bien conduits méthodologiquement évidemment). De même, le *plasma convalescent* contenant des anticorps contre le virus n'a pas modifié la survie. C'est aussi le cas de la *vitamine D* comme déjà rapporté dans BIP Occitanie.

### 2-Médicaments dont l'efficacité doit être confirmée

Dans ce groupe, les auteurs placent le *remdésivir*, un analogue nucléotidique inhibiteur de l'ARN polymérase virale, pour lequel les méta-analyses n'ont pas montré de bénéfice sur la mortalité ou la durée d'hospitalisation à 10 jours. Ce médicament pourrait néanmoins diminuer la proportion de patients nécessitant une ventilation mécanique. Des études ultérieures sont absolument nécessaires pour le remdésivir, non recommandé à ce jour. Les *inhibiteurs des janus kinases* (*baricitinib*, *ruxolitinb*) inhibent les cytokines pro inflammatoires et inactivent certaines protéines intervenant dans la pénétration cellulaire du virus. Ils pourraient réduire la durée de ventilation mécanique mais leurs autres effets sont incertains et leur utilisation non recommandée à ce jour. La *colchicine*, un anti mitotique dont il ne faut pas méconnaître les redoutables effets hématologiques, n'est pas non plus recommandée au vu des résultats des essais cliniques. Il en est de même de

*l'ivermectine*, inhibiteur de la réplication virale *in vitro*, pour laquelle nous ne disposons que d'essais de trop petite taille. Les *anticorps monoclonaux anti Spike* (c'est-à-dire dirigés contre la protéine de surface du virus) n'ont montré aucun bénéfice dans leur utilisation chez les patients hospitalisés à ce jour.

### 3-Médicaments à l'efficacité validée

On retrouve d'une part les *corticoïdes*, efficaces notamment dans la pneumonie Covid-19, en diminuant la proportion de patients nécessitant une ventilation mécanique chez les sujets hospitalisés oxygéné-dépendant (*dexaméthasone*) et, d'autre part les *inhibiteurs de l'interleukine 6*, anticorps monoclonaux, *tocilizumab*, *sarimumab*, bloquant les récepteurs de la cytokine pro inflammatoire interleukine 6, pour lesquels une méta-analyse montre une réduction de la mortalité à 28 jours ainsi que du recours à la ventilation mécanique : si ces données doivent être vérifiées.

### En pratique

Très peu de vraies avancées thérapeutiques malheureusement à ce jour. Ce numéro de BIP Occitanie évoque par ailleurs les nouveaux antiviraux, type *molnupiravir* pour lequel les données sont très préliminaires. La clinique de tous les jours recourt finalement aux bons vieux grands médicaments représentés, d'une part par les *anticoagulants*, en raison d'anomalies de la coagulation responsables de manifestations micro et macro thrombotiques, et d'autre part *l'antibiothérapie*, non systématique en cas de surinfections bactériennes.

responsables de manifestations micro et macro thrombotiques, et d'autre part *l'antibiothérapie*, non systématique en cas de surinfections bactériennes.

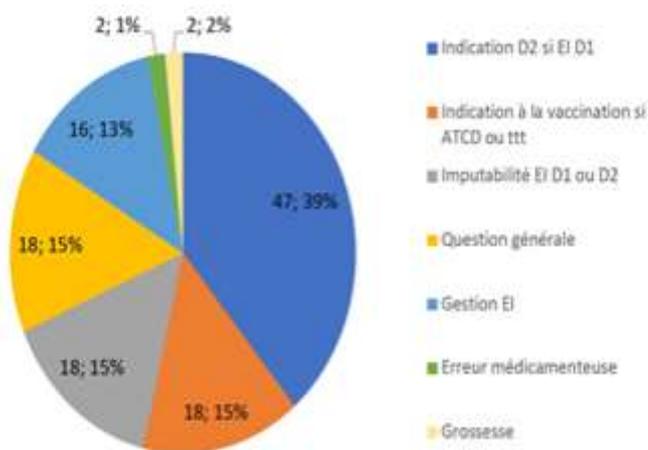


## Notifications et demandes de renseignements au sujet des vaccins contre la Covid-19 adressées par les médecins généralistes

**Docteur Simon Guibert (Médecin Généraliste), Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier**

Depuis le début de cette année, les médecins généralistes (MG) ont été massivement confrontés aux effets indésirables (EI) signalés par leurs patients vaccinés contre la Covid-19, ils se sont également interrogés et ont été énormément sollicités au sujet de cette vaccination. Nous avons ainsi rétrospectivement analysé, entre janvier et août 2021, d'une part, les demandes de renseignement adressés par les MG au CRPV Occitanie-Est concernant les vaccins contre la Covid-19 et, d'autre part, les notifications d'EI post-vaccinaux déclarées par les MG au niveau national.

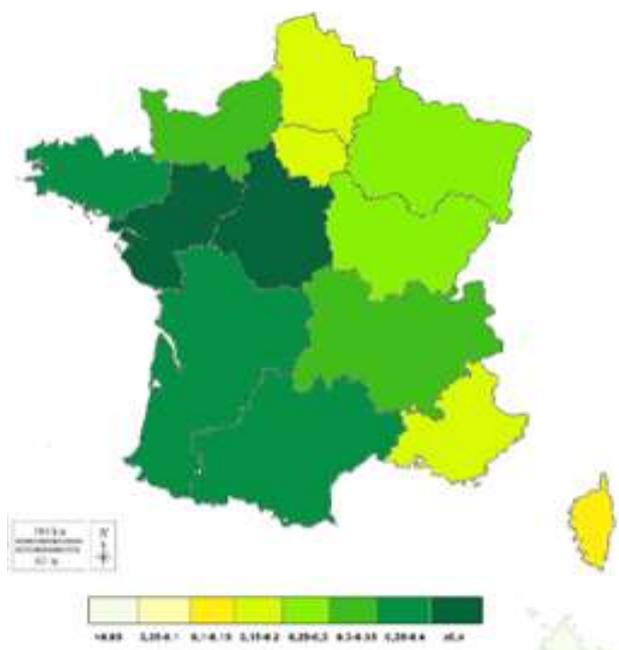
Sur cette période, le CRPV de Montpellier a reçu 121 demandes concernant les vaccins contre la Covid-19 provenant de 73 MG (soit 6 % du total des demandes adressées au CRPV). Par rapport aux années antérieures, les demandes des MG ont été multipliées par 3 en 2021. Deux tiers des MG exerçaient au sein d'un cabinet libéral, 15% en centre de vaccination et 8% en EHPAD. Plus de 50% des demandes correspondaient à une question sur l'indication des vaccins, avec majoritairement une interrogation sur l'indication de la 2ème dose lors d'EI déclarés à la première dose (39%) (Figure 1).



**Figure 1.** Catégories des demandes adressées au CRPV par les MG (n=121)

Logiquement, les questions concernaient principalement COMIRNATY (63%) (vaccin le plus administré) et VAXZEVRIA (27%) (vaccin dont les risques graves tels que les thromboses atypiques ont été le plus discutées). Après avoir progressé jusqu'à mai, le nombre de demandes mensuelles a diminué, témoignant probablement d'un apprentissage des MG sur les vaccins et leurs effets et d'une meilleure gestion des demandes de patients.

Au niveau national, jusqu'à août 2021, 28 115 EI ont été notifiés par les MG français (représentant 30% des déclarations totales). Trois quarts de leurs déclarations concernaient des EI graves ou inattendus (non mentionnés dans le RCP), et près de 20% des EI graves et inattendus ce qui témoigne de l'intérêt et de la pertinence des notifications des MG pour la génération de signaux de pharmacovigilance en temps de crise. Comme pour les autres déclarants, la majorité des notifications portaient sur les vaccins COMIRNATY et VAXZEVRIA (85%), sur la première dose (71%). Les effets graves les plus déclarés étaient les troubles généraux et anomalies au site d'administration suivi des affections du système nerveux (incluant les céphalées), des affections cardiaques et des affections vasculaires, ceci étant similaire à l'ensemble des déclarants. Avec plus de 2000 EI déclarés au CRPV de Montpellier, la notification des MG a été multiplié par un facteur supérieur à 50 par rapport aux années précédentes ! Avec près de 0,4 notification par MG, l'Occitanie était parmi les régions où les MG ont le plus déclaré (Figure 2).



**Figure 2.** Déclarations moyennes par région et par MG (n=27 514)

La place centrale des MG dans la campagne vaccinale et leur proximité avec les patients explique en grande partie le recours accru des MG au système de pharmacovigilance et leur grande participation à la surveillance des vaccins contre la COVID-19 par une notification pertinente.

## Fluvoxamine dans la Covid-19 : vraiment ?

Professeur Jean-Louis Montastruc -Toulouse

On a beaucoup parlé de cet IRS antidépresseur dans la Covid-19 à partir de preuves indirectes. Un essai (appelé TOGETHER) a étudié ce médicament (*Lancet Global Health*, 28/10/2021).

Cet essai sur plateforme adaptative randomisé, contrôlé versus placebo, réalisé chez des adultes brésiliens symptomatiques à haut risque confirmés positifs au SRAS-CoV-2 a inclus des patients de 11 sites au Brésil avec un facteur de risque connu de progression vers une maladie grave. Ils ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit de la fluvoxamine (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) soit un placebo. Le critère de jugement principal était un critère d'évaluation composite d'hospitalisation défini comme la durée de séjour dans un service d'urgence Covid-19 ou le transfert vers un hôpital tertiaire en raison de Covid-19 jusqu'à 28 jours.

L'essai a été lancé le 2 juin 2020 et arrêté le 5 août 2021 pour supériorité. 741 patients ont été affectés à la fluvoxamine et 756 au placebo. L'âge moyen des participants était de 50 ans avec 58% de femmes. La proportion de patients observés dans un service d'urgence Covid-19 pendant plus de 6 h (ou transférés dans un hôpital tertiaire) était plus faible pour le groupe fluvoxamine par rapport au placebo (11 vs 16% ; RR=0,68 IC95 % 0,52–0,88). Il y a eu 17 décès dans le groupe fluvoxamine et 25 sous placebo (OR=0,68 IC95 % 0,36–1,27).

## Que sait on réellement sur l'antiviral, molnupiravir à ce jour ?

Professeur Jean-Louis Montastruc -Toulouse

Un des derniers numéros du BMJ (*BMJ 2021;375:n2697*) indique que l'Agence anglaise du Médicament a délivré une autorisation temporaire pour le molnupiravir dans le covid-19 léger à modéré chez les adultes présentant au moins un facteur de risque de maladie grave.

Le molnupiravir (MK-4482, Lagevrio®) est un antiviral initialement destiné à la grippe, l'hépatite C ou l'encéphalite équine, abandonné à la suite de la mise en évidence de risques mutagènes et ayant montré *in vitro* et chez l'animal une certaine efficacité contre divers coronavirus dont le virus SARS-CoV-2. C'est un promédicament, analogue nucléosidique, faisant partie du groupe des ribonucléosides mutagènes, agissant contre les virus à ARN en introduisant des erreurs de réplication de l'ARN par l'ARN polymérase ARN-dépendante virale. Il est métabolisé en la forme active de ribonucléoside triphosphate qui se concentre dans les génomes des virus à ARN lors de la réplication virale, causant une « *mutagenèse létale* » de l'ARN viral.

Les résultats des essais de phase III n'ont pas, à notre connaissance, à ce jour (mi novembre 2021) été publiés dans des revues à comité de lecture. Ils sont simplement connus

Les auteurs concluent que la « fluvoxamine chez les patients ambulatoires à haut risque atteints de Covid-19 diagnostiqué précocement a réduit le besoin d'hospitalisation défini comme la durée de séjour dans un service d'urgence ou le transfert vers un hôpital tertiaire.

**Commentaires** : Cet essai est un bel exemple d'utilisation d'un critère de jugement sans véritable signification médicale. Il s'agit d'un critère d'abord composite. Quelle est en effet la signification clinique d'une réduction « la durée d'hospitalisation dans un service d'urgence Covid-19 ou le transfert vers un hôpital tertiaire en raison de Covid-19 jusqu'à 28 jours » ? Aucune assurément quand on connaît le mode de fonctionnement de ces services et leurs énormes contraintes (tout particulièrement en temps de Covid). Et ce d'autant plus que le nombre de décès final (un critère dur important pour les malades et leurs médecins) a été le même...

**Conclusion** : beaucoup de bruit pour pas grand chose ! Hélas, la fluvoxamine n'est pas le médicament « miracle » tant attendu. Une réflexion pharmacologique simple permettait de s'en douter *a priori*... Cet article a comme seul intérêt de montrer, une fois encore, l'importance de la lecture *critique* des articles, discipline heureusement enseignée désormais en Facultés de Médecine.

sous forme de résultats intermédiaires par le biais d'un communiqué de presse de la firme. D'après ces données (dont il faut vérifier en pharmacologue vigilant la qualité méthodologique et l'applicabilité), le molnupiravir réduirait le risque d'hospitalisation ou de décès d'environ 50 % chez les adultes non hospitalisés avec un covid-19 léger à modéré et à risque de formes graves.

Le communiqué indique que 7,3 % des patients (28 sur 385) qui ont reçu du molnupiravir et 14,1 % de ceux qui ont pris un placebo (53 sur 377) ont été hospitalisés ou sont décédés au 29e jour après la randomisation. Au jour 29, aucun décès n'a été signalé sous molnupiravir, versus 8 sous placebo. Le recrutement pour l'essai a ensuite été arrêté sur l'avis du comité indépendant de suivi des données en raison des résultats positifs. La firme indique aussi que le molnupiravir serait actif sur tous les variants du Sars-Cov2 testés à ce jour.

A suivre, en attendant la publication des essais cliniques et la confirmation de ces données en vie réelle (pharmacoépidémiologie).

*NB : Les données concernant un autre médicament, le paxlovid, au mécanisme d'action différent (inhibition de Mpro et sans alerte de mutagenicité à ce jour) seront présentées ultérieurement.*



## Effets indésirables graves associés à l'utilisation de l'ivermectine dans le COVID-19 signalés dans VigiBase

Docteur Jeremy Campillo, Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier

En octobre 2021, le *New England Journal of Medicine* publiait une étude rapportant des effets indésirables graves déclarés dans un centre antipoison Etats-Unien au décours de l'utilisation hors-AMM de l'antiparasitaire ivermectine dans la prise en charge de la Covid-19 (N Engl J Med, 2021, 20:NEJMc2114907). Pour faire suite à cette publication, nous avons examiné tous les effets indésirables (EI) signalés avec l'ivermectine et enregistrés dans VigiBase, la base mondiale de pharmacovigilance. Nous avons mis en évidence une augmentation considérable des signalements d'ivermectine depuis mai 2020, lorsque les politiques de santé publique et les tabloïdes sud-américains ont commencé à mentionner l'ivermectine comme un traitement anti-COVID-19 potentiel. En date du 24 octobre 2021, nous retrouvons 1726 cas rapportant un EI associés à l'ivermectine en mentionnant une indication pour la Covid-19. Les effets gastro-intestinaux et neurologiques étaient les plus rapportés. Au total, 46 cas étaient graves (incluant 12 décès),

et parmi ces derniers, 32 (dont 6 décès) ont reporté l'ivermectine comme unique suspect. Le tableau résume les principales caractéristiques de ces 32 cas. Les 6 décès comprenaient un arrêt cardiaque, un choc septique, un syndrome de détresse respiratoire aiguë et trois cas sans autre information clinique. Quatre surdosages ont été signalés et étaient principalement associées à des troubles neurologiques.

Etant donné qu'il n'existe aucune preuve scientifique valable pour soutenir l'utilisation de l'ivermectine dans le cadre de la Covid-19, ces effets indésirables graves étaient probablement évitables. Ceci appelle à une extrême prudence lorsque les médecins sont tentés de prescrire des médicaments connus ou anciens mais qui n'ont pas fait la preuve d'une balance bénéfices-risques favorable dans l'indication choisie.

**Tableau. Caractéristiques des cas graves reportés avec l'ivermectine comme unique médicament suspect**

Caractéristiques	Cas reportés (n=32)
Sexe ratio (H/F)	1,5
Age (médiane [min-max])	51 [13-79]
Région concernée (n, %)	
Amérique du Nord	12 (37.5%)
Europe	8 (25.0%)
Asie	7 (21.9%)
Amérique Latine	5 (15.6%)
Décès (n, %)	6 (18.8%)
5 premiers System Organ Class affectés (n, %)	
Lésions, intoxications et complications d'interventions	8 (11.9%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	7 (10.4%)
Affections du système nerveux	7 (10.4%)
Affections gastro-intestinales	7 (10.4%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	7 (10.4%)

## Questionnements sur les effets « mutagènes » du molnupiravir

Clara Flumian, Docteur François Montastruc -Toulouse

Le molnupiravir est un promédicament, métabolisé au niveau plasmatique en  $\beta$ -D-N4-hydroxycytidine ou NHC. Le NHC est ensuite converti en NHC triphosphate qui se comporte comme un analogue de ribonucléotide, élément constitutif de l'ARN. Le NHC triphosphate est un substrat compétitif de l'ARN polymérase ARN-dépendante du virus (RdRp), responsable de la réplication et de la transcription du génome viral. Le NHC triphosphate est incorporé par la RdRp en entrant en compétition avec la cytosine ou l'uracile (moins efficacement) pendant la synthèse de l'ARN. Ce mécanisme entraîne une accumulation de mutations (« catastrophes d'erreurs ») et les protéines synthétisées deviennent non fonctionnelles (*Nature Struct & Mol Biol* 2021, 28(9), 740-746).

A cause de ce mécanisme d'action, des inquiétudes ont émergé quant aux propriétés mutagènes du molnupiravir. Est-ce que le NHC pourrait être pris en charge par notre propre machinerie de réplication ? Certaines études *in vitro* suggèrent une activité mutagène du NHC, dont un test de mutation génétique sur culture de cellules animales et un test bactérien de mutagenèse (<https://www.science.org/content/blog-post/molnupiravir-mutations>). A l'inverse, le test de génotoxicité des micronoyaux *in vitro* (cellules animales) s'est révélé négatif et des tests *in vivo* sur animaux (Pig-A, Big Blue et micronoyaux *in vivo*) n'ont pas mis en évidence d'effets mutagènes. Cependant, aucune observation n'a pour l'instant été faite *in vivo* chez l'homme.

En mai 2020, une affaire éclate concernant le molnupiravir : une plainte est déposée par le Dr. Bright qui a été démis de ses fonctions en tant que Directeur de la BARDA (Biomedical Advances Research and Development Authority) le 20 avril 2020 (<https://www.science.org/content/article/emails-offer-look-whistleblower-charges-cronyism-behind-potential-covid-19-drug>). La BARDA est un bureau du département de la Santé et des Services sociaux des USA et son rôle est d'élaborer des nouvelles stratégies dans le développement des médicaments notamment. Bright s'était opposé au financement ( $\geq 300$  M\$) d'une entreprise pharmaceutique pour développer le molnupiravir. Une des raisons à cette opposition est le questionnement sur le risque de mutations génétiques associé au molnupiravir. Ses

préoccupations dataient de novembre 2019, expliquant que « des médicaments expérimentaux similaires avaient montré des effets indésirables sur la reproduction, notamment que la descendance des animaux traités était née sans dents et sans partie de leur crâne ». Bright voulait attendre les résultats d'un essai de sécurité chez l'homme. Bright relate avoir subi des pressions pour financer le développement du molnupiravir de responsables politiques et scientifiques. Bright dénonce le « contournement abusif des processus rigoureux d'examen du financement des médicaments ».

Concernant les risques mutagènes du molnupiravir, plusieurs éléments sont à souligner. D'abord, le molnupiravir a déjà fait l'objet d'un développement en vue d'une AMM, par la firme Pharmasset, mais celui-ci a été abandonné en 2003, possiblement à la suite de la découverte de ses propriétés mutagènes. Les auteurs de l'étude montrant que le molnupiravir était actif contre le SRAS-CoV2 dans des cellules humaines, se défendent en soulignant que « plusieurs médicaments mutagènes sont sur le marché et que la balance bénéfiques/risques dépend de la dose, de la fréquence d'utilisation et de la gravité de la maladie ». Les études les plus récentes, sur des rates et lapines en gestation ont montré que les portées exposées présentaient davantage de cas de malformations que les portées non exposées. En Europe, l'EMA a autorisé le 19 novembre 2021 l'usage du molnupiravir en cas d'urgence et sur prescription chez les adultes atteints de COVID-19 n'ayant pas besoin d'oxygène supplémentaire et présentant un risque accru de développer une forme sévère. Il est cependant déconseillé chez les femmes enceintes qui pourraient tomber enceintes. Il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché européen.

Le 26 novembre 2021, le communiqué de presse de la firme indiquait une réduction du taux d'hospitalisation ou de décès de 30% avec le molnupiravir. Ce médicament pourrait avoir une certaine efficacité contre les formes graves de Covid-19. Toutefois, il est essentiel de mieux caractériser les risques, notamment les effets mutagènes, et de maintenir/établir des restrictions d'utilisation indispensables pour la santé publique.



## Infarctus du myocarde, AVC et embolie pulmonaire après le vaccin COVID-19 à ARNm tozinameran Comirnaty® chez les 75 ans ou plus

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

On a beaucoup parlé de survenue d'infarctus du myocarde (IM), AVC ou embolie pulmonaire (EP) après les vaccins Covid. L'équipe française de EPIPHARE (ANSM, CNAM, Paris) a utilisé le Système national de données de santé français pour étudier ces maladies chez toutes les personnes non vaccinées ou vaccinées avec tozinameran, de 75 ans ou plus, admises à l'hôpital entre le 15/12/2020 et le 30/04/2021. Des comparaisons intra-individuelles à l'aide d'une méthode de séries de cas autocontrôlés ont été effectuées.

Au 30 avril 2021, près de 3,9 millions de personnes de 75 ans ou plus avaient reçu au moins 1 dose du vaccin BNT162b2 et 3,2 millions avaient reçu 2 doses. Sur la période d'observation, 11 113 personnes de 75 ans et plus ont été

hospitalisées pour un IM, 17 014 pour un AVC ischémique, 4 804 pour un AVC hémorragique et 7221 pour une EP, dont 58,6 %, 54,0 %, 42,7 %, et 55,3 %, respectivement, ont reçu au moins 1 dose du vaccin. Dans les 14 jours suivant l'une ou l'autre dose, aucune augmentation significative de ces différents risques n'a été mise en évidence.

Cette grande étude portant sur des personnes âgées de 75 ans ou plus en France n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence d'IM, AVC, EP dans les 14 jours après chaque dose de vaccin tozinameran (*JAMA* 2021. doi:10.1001/jama.2021.21699).

**Une conclusion utile et rassurante !**

## Myocardite et vaccin Covid à ARNm

**Docteur Haleh Bagheri - Toulouse**

Suite à la notification des cas de myocardites en France et en Europe, une analyse des notifications enregistrés dans la base nationale de Pharmacovigilance jusqu'au 30 septembre 2021 a été réalisée pour les vaccins à ARNm (Comirnaty® et Spikevax®). Les données suggèrent un taux de notification globalement plus élevé avec Comirnaty® chez les garçons de moins de 30 ans après la D<sub>2</sub> et dans la tranche d'âge de 18-24 ans avec 4,3 cas (IC95% 3,4-5,5) pour 100000 injections effectuées. Ce taux reste néanmoins 3 fois moindre que celui observé avec Spikevax® dans les mêmes tranches d'âge et rang vaccinal avec un taux de notification de 13,9 (IC95%9,2-20,1). Environ 74% 58% des notifications sont survenus dans un délai de 7 jours après Spikevax® et Comirnaty® respectivement. A ce jour, la seule hypothèse évoquée serait une concentration plus élevée d'ARN dans Spikevax® sans que l'on puisse retenir avec certitude un mécanisme explicatif pour cette différence entre les 2 vaccins. Ces résultats ont été confirmés par une étude cas-témoins menée par EPI-PHARE à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) chaînées aux données des systèmes nationaux d'information sur la vaccination contre le COVID-19 (VAC-SI): tous les cas d'hospitalisation pour myocardite ou péricardite survenus entre le 15 mai et le 31 août 2021 parmi l'ensemble des personnes âgées de 12 à 50 ans en France ont été inclus. Globalement, la vaccination par les vaccins Comirnaty® et Spikevax® était associée à une augmentation des risques d'hospitalisation pour myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination. L'association avec le risque de myocardite apparaît marquée chez les jeunes hommes de moins de 30 ans, en particulier au

décours de la deuxième dose du vaccin Spikevax® Odds-Ratio ajusté (OR) 79,8 ; IC95% [29,8-213,4]), conduisant à un excès de cas atteignant de l'ordre de 132 par un million de doses dans cette tranche de la population. Dans une moindre mesure, le vaccin Comirnaty® apparaît également associé à une augmentation du risque de myocardite parmi les hommes de moins de 30 ans (OR 2,1 [1,3-3,5] et 3 cas en excès par un million de doses pour la première dose ; OR 10,9 [7,6-15,8] et 27 cas en excès par un million de doses pour la deuxième dose). L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable, avec une durée d'hospitalisation de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne.



# Addictovigilance

## Amnésie et autres effets psychoactifs communs à l'alcool et au GHB : un point d'actualité

**Dorine Balmigère, Alice Penchenat (externes en pharmacie),  
Docteur Camille Ponté et Professeur Anne Roussin - Toulouse**

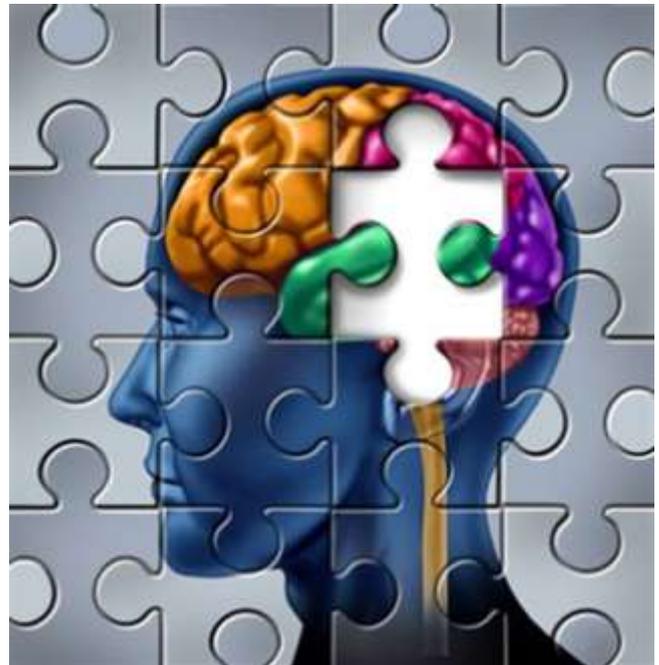
Diffusés de façon virale par les réseaux sociaux et mis en avant par des médias, de nombreux témoignages font état de **suspensions de prise non volontaire de GHB** (gamma-hydroxybutyrate) ajouté à des boissons alcoolisées consommées en établissements de nuit. Bien heureusement, dans la grande majorité des cas, les effets rapportés ne relèvent pas de soumission ni de vulnérabilité chimique. En effet, la soumission chimique est définie par une administration de substances psychoactives à des fins criminelles ou délictuelles à l'insu de la victime ou sous la menace. La vulnérabilité chimique est une variante de la soumission chimique, l'acte délictuel étant subi par une victime ayant consommé un produit de sa propre initiative.

Le GHB étant rapidement éliminé de l'organisme, les prélèvements biologiques doivent être effectués dans les toutes premières heures suivant l'administration pour être en mesure de mettre en évidence une consommation involontaire. Toutefois, d'après la littérature internationale ainsi que les données de l'enquête nationale annuelle sur la soumission chimique (<https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/>), le GHB n'est pas une substance fréquemment identifiée parmi les cas avérés de soumission chimique. En revanche, l'alcool est très majoritairement retrouvé parmi les cas de vulnérabilité chimique.

Même en l'absence d'acte délictuel, il est important de savoir que l'alcool et le GHB (classé stupéfiant) ont des effets psychoactifs communs qui varient selon les doses, allant de l'euphorie, la relaxation et la désinhibition à faible dose, la perte de vigilance, la somnolence, l'amnésie et jusqu'au coma à forte dose (*BIP Occitanie, 2018, 25, 39*).

Le GHB est une molécule endogène, dérivée du GABA, présentant des actions neuromodulatrices. Il a été largement utilisé comme anesthésique dès les années 1960. Il exerce ses effets pharmacologiques par activation des récepteurs GABA-B ainsi que des récepteurs qui lui sont propres (*Brain Res Bull, 2016, 126, 47*). L'alcool présente en commun avec le GHB une activation de la neurotransmission gabaergique, mais possède des cibles pharmacologiques variées. Sous la forme de sel (oxybate de sodium) le GHB est un médicament indiqué dans l'anesthésie, la narcolepsie avec cataplexie ou encore les troubles de l'usage de l'alcool (non commercialisé en France à ce jour dans cette indication).

A la différence de l'alcool, le GHB illustre bien le sens du terme grec « pharmakon » (qui désigne aussi bien le remède que le poison).



[https://www.docteurclic.com/galerie-photos/image\\_4030\\_400.jpg](https://www.docteurclic.com/galerie-photos/image_4030_400.jpg)

## Mésusage de la trimébutine injectable et risque cardiaque

**Docteur Véronique Pinzani, Professeur Jean-Luc Faillie - Montpellier**

La trimébutine (Debridat® et autres spécialités) est un antispasmodique agoniste enképhalinergique stimulant la motricité intestinale. Nous avons été sollicité au sujet d'un cas d'arrêt cardiorespiratoire survenu chez un patient de 66 ans ayant reçu plusieurs injections de trimébutine en perfusion lente dans un cathéter central pour un iléus post-opératoire (200 mg à 300 mg par jour).

L'indication thérapeutique actuelle de la trimébutine injectable est le « *traitement symptomatique des douleurs, des troubles du transit et de l'inconfort intestinal liés aux troubles fonctionnels intestinaux, lorsque l'utilisation de la voie orale n'est pas possible* » et la posologie recommandée de 50 mg IM ou IV durant la phase aiguë, sans plus de précision.

En 2011, suite à la notification de 3 cas graves dont 1 décès, une analyse rétrospective de la base nationale de pharmacovigilance recensait 49 cas graves de toxicité cardiaque dont 4 décès. La trimébutine avait fait l'objet d'une réévaluation en 2017 de son rapport Bénéfice/Risque suite à laquelle son utilisation dans le traitement de l'iléus paralytique post-opératoire a été supprimée, faute de données d'efficacité suffisantes.

Avec l'aide du réseau national des CRPV, nous avons interrogé 99 structures utilisant la trimébutine injectable réparties sur 19 départements français : 48% l'utilisaient dans l'iléus paralytique post-opératoire, 35% utilisaient des

posologies élevées (200 à 300 mg/j) et 12% des posologie très élevées (≥ 400 mg/j) et 42% utilisaient la voie centrale (ce qui entraîne une exposition accrue au niveau cardiaque).

Le mécanisme de la toxicité cardiaque impliquerait un effet anticholinergique à fortes doses (*Ann Pharmacother, 1994, 28:537*). Dans les études précliniques, les effets de la trimébutine sur des myocytes de lapin présentaient un effet dose-dépendant dépresseur sur activités électriques via le blocage des canaux rapides sodiques et calciques (*J Pharm Pharmacol, 1989, 41:311*).

L'utilisation actuelle de la trimébutine injectable paraît en grande partie non conforme aux recommandations tant sur le plan de l'indication que sur les schémas thérapeutiques. Comme nous l'avons vu, la toxicité cardiaque est possible aux doses élevées, ce qui doit inciter à une plus grande vigilance.



## Médicaments opioïdes sur ordonnance pour douleur non cancéreuse et utilisation de drogues injectables : attention !

**Professeur Jean-Louis Montastruc - Toulouse**

Cette étude a recherché une possible association entre exposition aux opioïdes sur ordonnance à long terme délivrés par un médecin pour douleur non cancéreuse et le début de l'utilisation de drogues par injection (UDI) chez des personnes sans antécédents de consommation de substances.

Il s'agit d'une large étude de cohorte rétrospective au Canada incluant des sujets de 11 à 65 ans sans antécédent de consommation de substances (sauf alcool). Cette cohorte a inclus près de 60 000 sujets suivis pendant une médiane de 5,8 ans. 1 149 participants ont initié l'UDI. La probabilité cumulée d'initiation à l'UDI à 5 ans était la plus élevée pour les participants ayant une consommation chronique d'opioïdes (4,0 %), puis pour ceux ayant une consommation épisodique (1,3 %) ou aiguë (0,7 %) et enfin ceux n'ayant jamais pris d'opioïdes (0,4 %). Le risque d'initiation d'UDI était 8 fois plus élevé pour les personnes avec une consommation chronique d'opioïdes par rapport à celles n'ayant jamais pris d'opioïdes. L'initiation de l'UDI était plus fréquente à des doses d'opioïdes plus élevées et à des âges plus jeunes (*BMJ 2021;375:e066965*).

Dans ce travail, le taux d'initiation d'UDI chez les personnes ayant reçu un traitement chronique aux opioïdes sur ordonnance pour des douleurs non cancéreuses était globalement peu fréquent (3 à 4 % en 5 ans) mais environ 8 fois plus élevé que chez les personnes naïves d'opioïdes. Ces résultats incitent à toujours se rappeler ce risque lors d'utilisation d'opioïdes chez le douloureux chronique, comme également dans les autres circonstances où ces grands médicaments si efficaces sont plus discutés (rhumatologie...).



## Sclérose combinée de la moelle : penser au rôle potentiel du protoxyde d'azote

Rémi Malissard (externe en médecine), Docteurs Camille Ponté et Maryse Lapeyre-Mestre - Toulouse

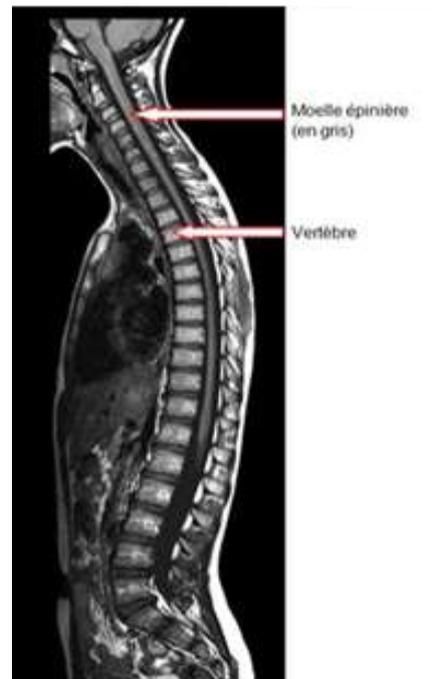
BIP Occitanie a déjà évoqué l'utilisation à des fins psychoactives de protoxyde d'azote (*BIP Occitanie 2020, 27, 45*). Dans un contexte actuel de grande disponibilité de ce produit et de diversification des conditionnements utilisés (type bonbonnes contenant plusieurs litres notamment), les cas de sclérose combinée de moelle imputables à l'abus de protoxyde d'azote ont augmenté de façon concomitante à sa hausse de popularité.

La physiopathologie de ces troubles neurologiques s'expliquerait par une insuffisance fonctionnelle en vitamine B12 (les taux sanguins restent normaux), dépistée par des taux sanguins élevés d'homocystéine et de MMA (acide méthylmalonique). La vitamine B12 est un cofacteur dans la transformation de l'homocystéine en méthionine et de la MMA en succinyl-CoA. Le protoxyde d'azote induit une oxydation irréversible des ions cobalt de l'hydroxycobalamine (vitamine B12), inactivant sa fonction. La méthionine est essentielle pour la méthylation des protéines de la gaine de myéline ; une carence provoque donc une démyélinisation nerveuse. Cette atteinte de la gaine de myéline perturbe les transmissions nerveuses, centrales et périphériques et explique les symptômes à type de polyneuropathie sensitivomotrice par atteinte des fibres longues, myélite, ataxie proprioceptive et parfois des névrites optiques.

La prise en charge est basée sur la supplémentation rapide en vitamine B12 et acide folique. La surveillance des anomalies biologiques permet de constater de la reprise de fonction de la vitamine B12, même si le pronostic des atteintes neurologiques dépend de la durée et de la fréquence de consommation du protoxyde d'azote. En effet, une carence trop longue en vitamine B12 entraîne des lésions irréversibles malgré la normalisation du taux de vitamine B12 à postériori.

Dans une récente étude explorant les scléroses combinées de la moelle chez des jeunes patients consommateurs de protoxyde d'azote (*J Neurol, 2021, doi: 10.1007/s00415-021-10702-7*), les auteurs suggèrent de doser l'homocystéinémie à l'admission d'un patient avec une présentation clinique compatible. Le dépistage rapide pourrait permettre l'administration de vitamine B12 dans les plus brefs délais et limiter la neurodégénérescence.

L'abus de protoxyde d'azote peut être impliqué dans d'autres conséquences cliniques graves. L'hyperhomocystéinémie peut aussi engendrer un état prothrombotique par dysfonction endothéliale et des cas de thromboses veineuses cérébrales ont été rapportés. Un état des lieux récent des complications sanitaires liées à l'abus de protoxyde d'azote est accessible sur le site de l'ANSM ([ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse](https://ansm.sante.fr/actualites/protoxyde-dazote-des-intoxications-en-hausse)). BIP Occitanie rappelle la nécessité de déclarer tout cas grave lié à un abus, une dépendance ou un usage détourné avec le protoxyde d'azote au Centre d'Addictovigilance ou via le site [signalement-sante.gouv.fr](https://signalement-sante.gouv.fr)



IRM médulaire d'un sujet sain



Protoxyde d'Azote



IRM médulaire d'un patient

# Médicaments & Reproduction



## Coup d'œil sur l'administration de collyres pendant la grossesse

Docteur Christine Damase-Michel, Docteur C Lousteau - Toulouse

Une enquête menée en 2020 auprès de plus d'une centaine d'officines de notre région révèle de grandes disparités dans la dispensation de médicaments à visée ophtalmologique (Thèse Pharmacie, UT3, C Lousteau, 2021) : l'utilisation des collyres est, soit banalisée soit source d'inquiétude pour la patiente et pour le professionnel de santé. Or le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), qui représente « la » source d'information réglementaire », et la notice s'avèrent fréquemment très restrictives.

Si l'on considère de plus près ce mode d'administration des médicaments pendant la grossesse, on peut souligner quelques éléments clés :

- Après administration d'une goutte de collyre, seuls 10% restent à la surface de l'œil, entre 2 et 10% étant finalement absorbés : 10% sont rejetés sur la peau par le clignement de l'œil, 80% sont éliminés par le conduit naso-lacrymal, ce qui peut entraîner des effets systémiques. Ce risque d'effet systémique est réduit efficacement **en comprimant immédiatement** après



instillation le canthus interne de l'œil **pendant une (vraie !) minute**.

- Après administration correcte d'une goutte, la quantité absorbée au niveau de l'œil est infime (quelques  $\mu\text{g}$  à quelques  $\text{mg}$ ), souvent plus de 100 fois moindre que par voie orale, ce qui limite le risque de survenue d'effets fâcheux.
  - Si le médicament est « contre-indiqué » selon le RCP (ex : AINS en collyre à partir du début du 6ème mois de grossesse), on envisagera une alternative.
  - Si le principe actif a un effet potentiellement néfaste et que son administration n'est pas immédiatement indispensable (examen ophtalmologique non urgent), on préférera la différer.
- Enfin, ne pas perdre de vue la nécessité de traiter efficacement les pathologies de l'œil pour lesquelles l'abstention thérapeutique est risquée (par exemple glaucome, infections).

## Gestion médicamenteuse de la douleur dans l'interruption volontaire de grossesse

Docteur Cosette Le Souder - Montpellier

L'IVG médicamenteuse est réalisable en ville jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée (SA) et repose sur l'utilisation séquentielle de l'antiprogestérone mifépristone et d'une prostaglandine, le misoprostol. La mifépristone antagonise les effets endométriaux et myométriaux de la progestérone conduisant à la dilatation et l'ouverture du col utérin ainsi qu'à la nécrose de la déciduale. La mifépristone possède également une affinité pour les autres récepteurs aux hormones stéroïdes dont les récepteurs aux glucocorticoïdes. Le misoprostol (analogue de synthèse de la prostaglandine E1) administré dans un second temps va quant à lui principalement stimuler la contraction des fibres musculaires lisses du myomètre tout en induisant une relaxation du col utérin.

Si les causes de la douleur au cours d'une IVG médicamenteuse sont multifactorielles, sur le plan physiopathologique, une partie de la douleur ressentie est due aux stimuli nociceptifs principalement imputables à l'utilisation de l'analogue de prostaglandine. En effet, bien que les prostaglandines ne soient pas des substances directement algogènes, elles induisent des contractions utérines douloureuses ainsi qu'une inflammation et elles abaissent le seuil de sensibilité à la douleur.

Les recommandations actuelles de la HAS préconisent la prescription systématique d'antalgiques de palier 1 (ibuprofène à dose antalgique ou paracétamol) associés à

un palier 2 (opium ou codéine).

Les AINS comme l'ibuprofène exercent leur activité thérapeutique principalement par l'inhibition de la cyclooxygénase de type 2 (Cox2) une enzyme inductible. La conséquence est l'inhibition de la synthèse des prostaglandines endogènes inductibles, induisant l'effet anti-inflammatoire et antalgique recherché et expliquant leur efficacité dans ce contexte. Rappelons cependant que le RCP mentionne que l'utilisation de l'ibuprofène à dose élevée est susceptible d'être associée à un risque légèrement accru d'événements thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). De plus, des accidents cardiovasculaires ont aussi été rapportés avec l'utilisation de mifépristone et d'analogue de prostaglandine, pouvant potentiellement majorer ce risque. Il convient donc de rester prudent lors d'une prescription d'AINS dans cette indication.

Parmi les autres médicaments à disposition du clinicien et non cités dans les recommandations, on comprendra que l'affinité de la mifépristone pour les récepteurs aux glucocorticoïdes exclut leur utilisation. Concernant le phloroglucinol (Spasfon®), il n'a pas fait preuve de son efficacité dans une méta-analyse récente (Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76:1). Les données concernant les paliers 3 sont aussi extrêmement frustrées, et ne permettent pas de les recommander dans cette indication.

# Pharmacologie Sociale

## Croyances et hésitation vaccinale

**Docteur Geneviève Durrieu - Toulouse**

Les fausses croyances sur les vaccins sont nombreuses et constituent un obstacle majeur à la vaccination. Plusieurs actions ont été conduites pour lutter contre cette désinformation. L'efficacité des méthodes utilisées dans la démythification de la vaccination est discutée, en particulier celle d'énoncer en début d'entretien une fausse croyance ou "mythe" sur le vaccin. Ce procédé pourrait avoir une influence négative sur l'intention de vaccination par un "biais de familiarité" en confondant le degré de familiarité avec la fiabilité de l'information.

Une équipe australienne vient de publier une étude comparative réalisée auprès de 788 parents d'enfants de moins de 5 ans (*Pediatrics*, 2021 Nov). Son objectif était de comparer l'influence de 3 stratégies de démythification sur l'adhésion des parents à 3 fausses croyances et sur leur intention de vacciner leur enfant. Un texte dit "correctif" contenant des informations scientifiques validées sur les



vaccins était remis aux parents. En fonction du tirage au sort, l'en-tête de ce texte était soit l'énoncé de la fausse croyance, soit la fausse croyance formulée en question, soit l'information correcte validée. Un groupe témoin recevait un texte de longueur identique sur un sujet différent. Après analyse, les résultats de ce travail n'ont pas mis en évidence de différence entre la stratégie utilisant la fausse croyance et les autres stratégies ou le groupe témoin sur la modification d'adhésion à une croyance ou sur l'intention de vacciner l'enfant.

En conclusion, la stratégie énonçant la fausse croyance ne semble pas être inférieure aux autres approches. Cependant, ces données doivent être consolidées. En effet, l'influence du texte "correctif" n'a pas été mesurée et l'étude n'a évalué que 3 croyances!

## « Dieu » est-il mort à cause d'interactions médicamenteuses ?

**Clémence Hartmann (Externe en Médecine), Docteur François Montastruc - Toulouse**

Diego Armando Maradona Franco, enfant des bidonvilles de Buenos Aires et génie du football est décédé à 60 ans, le 25 novembre 2020. Maradona est notamment célèbre pour son but inscrit avec l'Argentine de sa main « *Mano de Dios* » contre l'Angleterre, lors du quart de finale de la coupe du monde 1986 à Mexico. Depuis la disparition de Maradona, les polémiques s'enchaînent en Argentine sur les causes de sa mort. Officiellement, Maradona est mort d'une décompensation de son insuffisance cardiaque dans les suites d'une intervention chirurgicale cérébrale. Dans les débats multiples, certains média argentins ont souligné le très lourd traitement médicamenteux de Maradona. En effet, la dernière ordonnance indiquait plusieurs médicaments: quétiapine (un neuroleptique, antagoniste dopaminergique D2) + venlafaxine (un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradréline, antidépresseur), ranitidine (un antihistaminique H2), + naltrexone (un antagoniste compétitif des récepteurs  $\mu$ ) + lévétiracétam (un inhibiteur des canaux ioniques, antiépileptique). Ces associations de médicaments majoritairement psychotropes méritent un commentaire pharmacologique.

D'abord, l'association quétiapine-venlafaxine expose les patients à des risques d'allongement du QT pouvant entraîner une torsade de pointe et des troubles du rythme. Cette association majore aussi le risque de syndrome sérotoninergique pouvant causer une augmentation de la pression sanguine artérielle. Ces deux médicaments possèdent aussi des propriétés sympathomimétiques  $\alpha_1$  adrénergiques, pouvant également expliquer une

augmentation de la pression sanguine artérielle et/ou des troubles du rythme cardiaque. Ce risque de trouble du rythme est aussi majoré par les médicaments anti-H2 (dont la ranitidine fait partie) en raison de leurs effets cardiaques. La naltrexone peut aussi être à l'origine d'augmentation de la pression sanguine artérielle diastolique, par une action sur l'interleukine 6 qui engendre une majoration des résistances des vaisseaux artériels. Dans les médias, il est rapporté que Maradona présentait une cardiomyopathie dilatée. Si plusieurs étiologies non médicamenteuses doivent être évoquées, il est à noter que la quétiapine a été associée à la survenue cardiomyopathies dilatées. Quelques cas de cardiomyopathies ont été aussi rapportés avec la venlafaxine. Au niveau rénal, la ranitidine et la naltrexone peuvent entraîner une insuffisance rénale via des néphrites interstitielles.

S'il est difficile d'imputer la mort du dieu argentin du football à ses nombreux médicaments (nous n'avons pas le dossier complet ! et il est probable que d'autres facteurs, alcool, substances illicites, obésité ont aussi pu intervenir), nous pouvons dire que la dernière ordonnance de Maradona était comme sa vie : probablement marquée par l'excès. En pratique, l'exemple de cette ordonnance nous permet de rappeler la grande difficulté d'associer plusieurs médicaments entre eux et la nécessité de gérer les potentielles interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques (en vous aidant au moindre doute de votre CRPV).

# Brèves de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

A retrouver aussi sur [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

- Nouvelles posologies du baclofène dans l'alcoolodépendance** : Les recommandations posologiques des spécialités du baclofène dans la prise en charge de l'alcoolodépendance (Baclocur® et Baclofène®) ont été révisées à la suite du jugement du tribunal administratif de Cergy Pontoise du 4 mars 2021. Cette révision a conduit à la suppression de la limitation de posologie, qui était de 80 mg par jour. Pendant la phase de titration, **l'efficacité et les effets indésirables du baclofène doivent être régulièrement évalués, afin de déterminer la posologie optimale pour chaque patient** : la dose la plus faible pour une réponse thérapeutique optimale et le moins d'effets indésirables. Si cet objectif thérapeutique n'est pas atteint à la dose de 80 mg/j, il est alors fortement recommandé de proposer au patient une évaluation et une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée en addictologie. **Dans la mesure où aucune donnée d'efficacité et de sécurité n'est disponible au-delà de 300 mg/j, il est fortement recommandé de ne pas dépasser la dose de 300 mg/j.**
- Bon usage de dinoprostone** pour limiter les risques d'hyperstimulation ovarienne, rupture utérine ou mort fœtale/néonatale.
- Bilan du suivi de pharmacovigilance des vaccins Covid-19** par le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) sur <https://ansm.sante.fr/>



**Pensez à déclarer ces effets indésirables et d'autres à votre CRPV.**

**Pour toute question sur les médicaments, leurs bénéfices, leurs risques et leurs prescriptions, interrogez votre CRPV (coordonnées en page 2 de BIP OCCITANIE)**

## ASMR des Nouveaux Médicaments

**Docteur Fabien Despas - Toulouse**

Pas de nouveau **compte-rendu d'avis publié** par la Commission de la Transparence depuis le dernier numéro de BIP Occitanie.

### A QUOI SERT LE CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV) ? QUE PEUT-IL VOUS APPORTER ?

Le Centre de Pharmacovigilance est une unité clinique de :

- Diagnostic et prise en charge des Effets Indésirables Médicamenteux,
- Informations indépendantes sur les Effets Indésirables Médicamenteux,
- Optimisation du « Bon usage du médicament » en général et chez les sujets à risques en particulier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable médicamenteux grave, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus ou d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent obligatoirement être notifiés à votre CRPV.

### CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs de BIP Occitanie certifient que leurs textes sont rédigés en toute indépendance, sans conflit ni lien d'intérêt.

### ABONNEMENT à BIP OCCITANIE

**IMPORTANT:** Ce bulletin est diffusé gratuitement par courriel. Merci de signaler dès maintenant vos adresses électroniques à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr) en indiquant votre spécialité.

Vous pouvez aussi recevoir le BIP par voie postale, en nous adressant un chèque de 10.00€ (frais d'édition et d'affranchissement, abonnement annuel) à l'ordre de l'institut d'hydrologie, Faculté de Médecine, Professeur JL Montastruc, 37 Allées Jules Guesde, 31 000 Toulouse.

Rédacteur en chef : Jean-Louis Montastruc  
Composition et mise en page : Nathalie Troislouche  
Courriel : [nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr](mailto:nathalie.troislouche@univ-tlse3.fr)

# Consultation de Pharmacovigilance au CHU de Toulouse

## Une consultation médicale « Pathologies médicamenteuses et Pharmacovigilance »

Une consultation médicale des « Pathologies médicamenteuses et de Pharmacovigilance » est mise en place par le Service de Pharmacologie Médicale et Clinique au CHU de Toulouse. Elle doit aider à la prise en charge des patients atteints de troubles d'origine médicamenteuse. La consultation est une consultation de recours, elle se fait à la demande du patient et de son médecin.

### Quand ?

La consultation est ouverte le Lundi matin de 8h30 à 12h et est assurée par le Docteur François Montastruc, Chef de Clinique de Pharmacologie Médicale et Clinique.

### Où ?

Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9  
Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90

### Pour Qui ?

A la demande de leur médecin, les patients ayant présenté un effet indésirable médicamenteux résolu ou non résolu peuvent être pris en charge en consultation ;

### Pourquoi ?

Pour écouter, comprendre et diagnostiquer le possible effet indésirable lié à la prise de médicament (histoire de l'effet, évaluation de la sémiologie et de la chronologie de l'effet, dosage du médicament...);

- Pour aider le patient, *en lien avec son médecin* à comprendre la prescription médicamenteuse et promouvoir l'observance médicamenteuse ;
- Pour prévenir les effets indésirables médicamenteux ;
- Pour aider à la prescription d'alternatives médicamenteuses en cas d'effet indésirable médicamenteux ;
- Pour aider le patient et son médecin, à réévaluer les prescriptions difficiles (ajustement de la fréquence des prises médicamenteuses, envisager les interactions médicamenteuses...);
- Pour aider le patient, en lien avec son médecin, à une possible démarche de déprescription ;

*NB : Ne concerne pas la prise en charge des sevrages des dépendances graves (addiction aux opiacés, détournement de médicaments ...).*



### Consultation « Pathologies Médicamenteuses et Pharmacovigilance » au CHU de Toulouse

Hôpital Purpan, Pavillon Turiaf, 1er étage, Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9  
Rendez-Vous (Secrétariat) : 05 61 77 21 90



## Suivez toutes les actualités de Pharmacologie Médicale sur Twitter

Si vous souhaitez être tenu au courant des nouvelles sur la pharmacologie et les médicaments (anciens, nouveaux, efficacité, pharmacovigilance, addictovigilance, pharmacoépidémiologie, pharmacologie sociale), rejoignez nous sur Twitter :



⇒ **Pour Toulouse**

- Professeur Jean-Louis Montastruc : @Montastrucjl
- Professeur Agnès Sommet : @AgnesSommet
- Docteur François Montastruc : @montastrucf





*Joyeuses Fêtes de fin d'Année  
à toutes et à tous !*



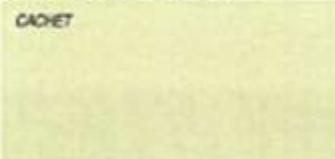
## DECLARATION D'UN EFFET INDESIRABLE MEDICAMENTEUX

PATIENT Nom (3 premières lettres) [ ][ ][ ] Prénom (première lettre) [ ] Département de résidence [ ]  
 Date de naissance [ ][ ][ ][ ][ ][ ] Sexe  F  M Poids (kg) :.. Taille (cm) :..  
 Antécédents : ..  
 Patient hospitalisé à cause de l'effet indésirable  Oui  Non

MEDICAMENT(S) SUSPECTS OU NON					
Dénomination	N° Lot	Posologie / Voie	Date de début de prise	Si arrêt date de fin de prise	Motif de prescription

EFFET(S) INDESIRABLE(S)			
EFFET(S) INDESIRABLE(S)	Date de survenue	Date de fin éventuelle	Evolution <small>favorable, séquelles, décès, non encore rétabli, interruption de grossesse, malformation, inconnue</small>

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

PRATICIEN DECLARANT e-mail : ..  
 Téléphone [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]  
 Fait à : ..... Le [ ][ ][ ][ ][ ]

## QUE PEUT VOUS APPORTER LE CENTRE DE PHARMACOVIGILANCE DE TOULOUSE ?

### LES REPONSES A VOS QUESTIONS SUR LE MEDICAMENT (VOIR COORDONNEES CI-DESSOUS)

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie...) pour tout sujet concernant le Médicament :..

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :..

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,...

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

### DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES AU CRPV

Le Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance est au service de tous les professionnels de santé des secteurs hospitaliers et libéraux de la région Midi-Pyrénées (médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, kinésithérapeutes, préparateurs en pharmacie...) pour tout sujet concernant le Médicament :..

Recueil et analyse de toute suspicion d'effet indésirable dû à un médicament afin d'établir le lien de causalité

Réponse à vos questions sur le médicament :..

Effets indésirables médicamenteux

Posologie, indications, contre-indications,....

Interactions médicamenteuses.

Aide à la prescription chez les populations à risque (insuffisants rénaux, sujets âgés, enfants, femme enceinte ou allaitant...)

Evaluation des risques d'une exposition médicamenteuse pendant la grossesse  
et aide à la prescription chez la femme enceinte ou allaitant

Diffusion gratuite trimestrielle du Bulletin d'Informations sur le Médicament ([www.bip31.fr](http://www.bip31.fr)). A demander en indiquant votre adresse e-mail

### COMMENT DECLARER ?

**Soit par courrier** par une simple lettre accompagnée du compte-rendu (anonyme) d'hospitalisation ou de consultation, ou à l'aide de la fiche de déclaration au verso au :

**Professeur Jean-Louis MONTASTRUC**

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique

Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance

Faculté de Médecine

**37, allées Jules-Guesde - 31000 TOULOUSE**

**Soit par téléphone** 05 61 25 51 12 (permanence téléphonique)

**Soit par fax** 05 61 25 51 16

**Soit par E-mail** [pharmacovigilance@chu-toulouse.fr](mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr) : vous pouvez télécharger la fiche de déclaration sur le site [www.bip31.fr](http://www.bip31.fr) ou ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) et nous le renvoyer par e-mail

**Soit par smartphone** en téléchargeant l'application VigiBIP (sur Apple Store ou Google Play)

**SI VOUS SOUHAITEZ RECEVOIR LE BULLETIN TRIMESTRIEL  
D'INFORMATION DE PHARMACOVIGILANCE**

Merci de nous signaler votre adresse courriel à [marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr](mailto:marie-elisabeth.gorsse@univ-tlse3.fr)